



Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar
Gyógyszertechnológiai Intézet

Dinamikus erőmérés szilárd gyógyszerformák preformulációs vizsgálatainál

Ph.D. értekezés tézisei

Kelemen András

Témavezető

Prof. Dr. habil Hódi Klára MTA doktor

Szeged

2012

1. Bevezetés

A szilárd gyógyszerformák preformulációs vizsgálatainak fontos részét képezik a préselhetőségi, a szilárdsági, valamint a gyógyszerforma dezintegrációjánál szerepet kapó duzzadási erők vizsgálata. Ezen vizsgálatok mechanikai erők valamint elmozdulások mérésére vezethetők vissza.

Napjainkban a mérés technika már teljesen számítógépesített, melynek legnagyobb előnye a mérési eredmények szoftverekkel támogatott kiértékelése mind on-line, mind off-line módon. A mérési adatok számítógépes kiértékelésének lehetősége fontos lépcsőfok a gyógyszergyártásban is nagy szerepet játszó minőségbiztosításban.

2. Célkitűzések

Disszertációm célja olyan számítógépes mérő és kiértékelő rendszer megvalósítása, mely lehetővé teszi a bevezetőben említett dinamikai vizsgálatok elvégzését. Ez komplex fejlesztési feladatot jelent, ahol a gyógyszer-technológiai ismeretek mellett, mechanikai, elektronikai, illetve szoftvertervezési és fejlesztési ismeretek is szükségesek a sikerhez.

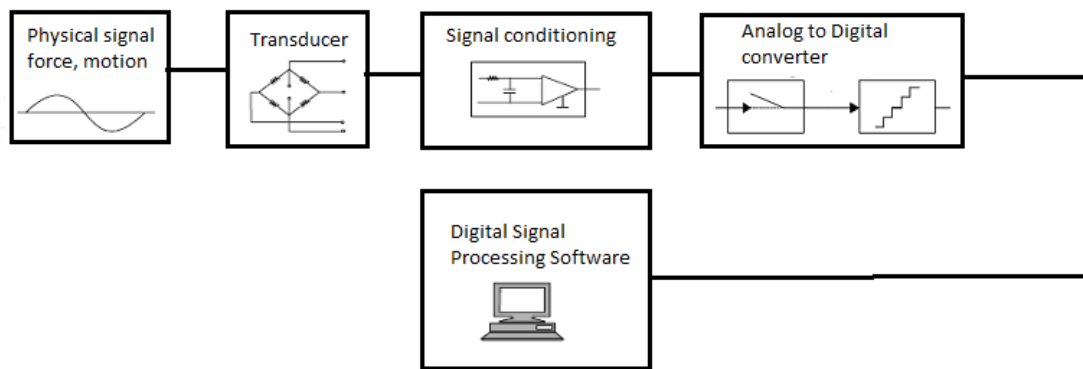
A fentiek alapján a célkitűzéseim a következők voltak:

- Olyan szoftver rendszer kifejlesztése a felműszerezett tablettázó gép (Korsch EK0, Emil Korsch Maschinenfabrik, Berlin, Germany) számára, amely lehetővé teszi a felső és alsó bélyegző erőprofiljának, valamint a felső bélyegző elmozdulás profiljának felvételét, a kapott a görbékéből a préselhetőségre vonatkozó adatok meghatározását.
- Olyan szoftver rendszer kifejlesztése az intézetben fejlesztett duzzadási erőmérő számára, amely lehetővé teszi a duzzadási erőprofil felvételét, valamint a duzzadási erő jellemző paramétereinek automatikus meghatározását.
- Olyan szoftver rendszer kifejlesztése a Chinoin Gyógyszergyár Műszerautomatika Osztályán előállított, és a Gyógyszertechnológiai Intézetben továbbfejlesztett törő készülék számára, amely lehetővé teszi a granulátumok, pelleték, tabletták, valamint szabad filmek deformációs folyamatának rögzítését, nyomonkövetését.

3. Hardver és szoftverfejlesztés

3.1. Hardver

A számítógépes mérés technikában a különböző fizikai paraméterek (erő, nyomás, elmozdulás, stb.) mérésénél a mért analóg jelet jelátalakító segítségével elektromos jellé kell konvertálni, majd az így kapott jelet kondicionálni (erősítés, szűrés), aztán digitalizálni kell. Az így kapott digitális jelet a számítógépen (PC) futó szoftverek segítségével értékelhetjük. (1. ábra).



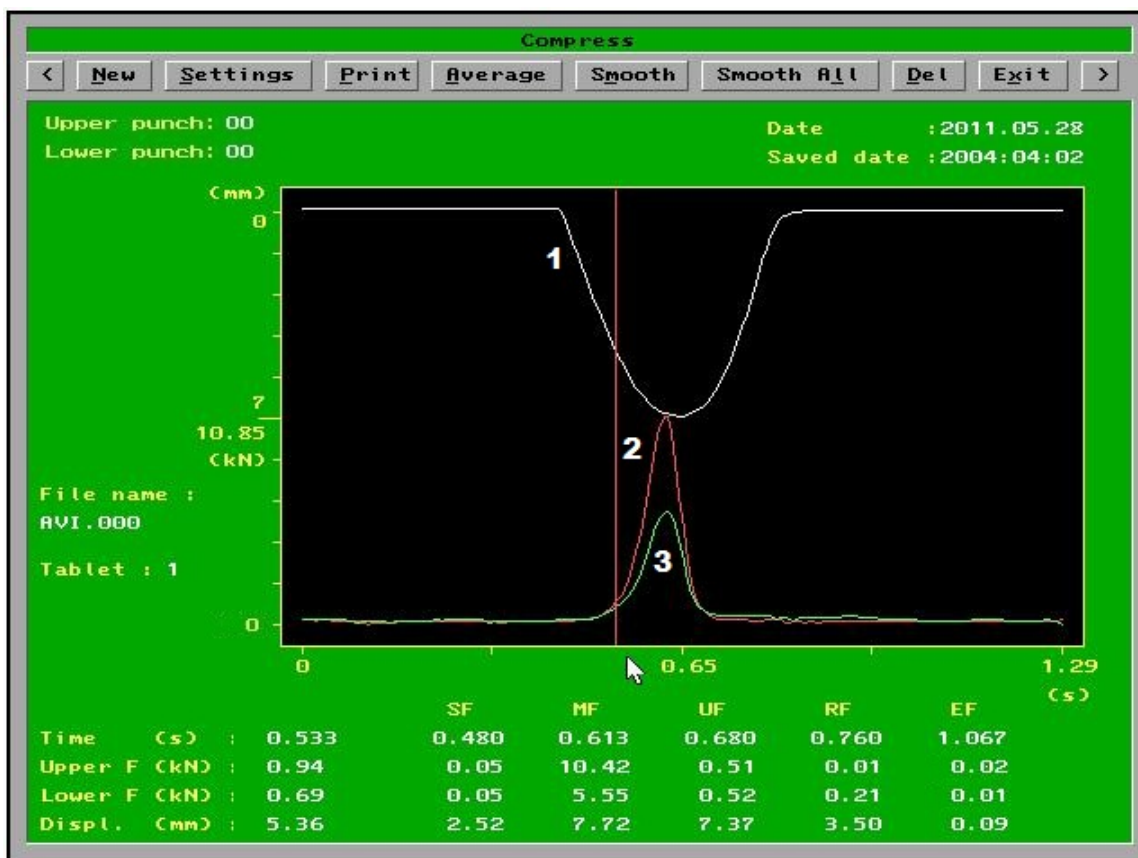
1. ábra: Analóg jelek számítógépes mérés technikájának elvi sémája.

Mind a három készüléknél (tablettázógép, duzzadási erőmérő, törési szilárdságvizsgáló) az analóg jelek digitalizálást mikrokontroller vezérlésű mérőegységgel (saját fejlesztés) oldottam meg. A mikrokontroller beágyazott szoftvere felel az adott készülékre jellemző mérési protokoll futtatásáért, valamint a PC oldali szoftverrel történő kommunikációért. A mérőegységek a PC-n futó szintén saját fejlesztésű kiértékelő szoftverekkel soros vonalon kommunikálnak. A mérőegységek duzzadási erőmérőben a készülékbe beépítve, míg a tablettázógép és a törési szilárdságvizsgáló esetén külön dobozban vannak elhelyezve.

3.2. PC oldali szoftverek

3.2.1. Tablettázógép

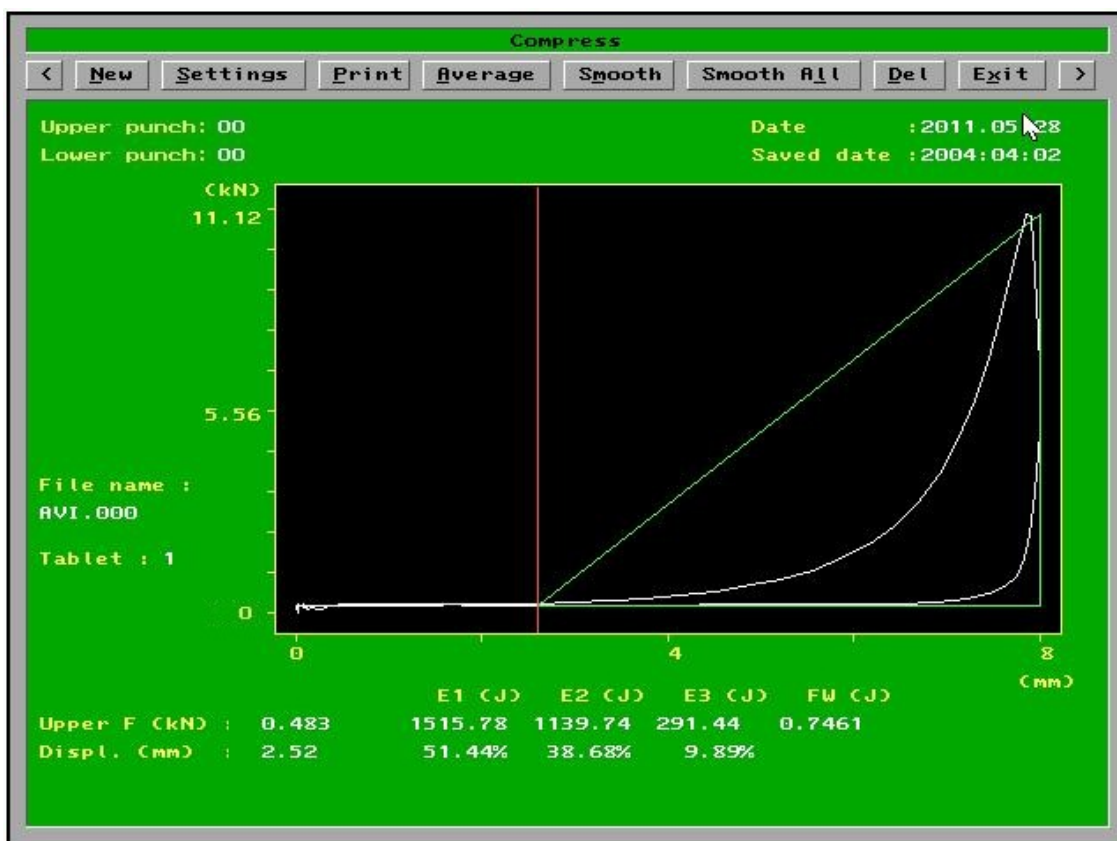
A tablettázógép számára kifejlesztett szoftver képes a préselési erőgörbék rögzítésére, megjelenítésére (2 és 3. ábra) és számos préselési paraméter kiszámolására.



2 ábra: Erő-idő diagram (anyag: AVICEL PH-101). elmozdulás-idő görbe (1), felső bélyegző erő-idő görbe (2), alsó bélyegző erő-idő görbe (2), **SF** mutatja, hogy a felső bélyegző mikor hatolt be a matrica üregbe, **MF** a felső bélyegzőn mért maximális erő, **UF** a felső bélyegzőn mikor lesz kisebb a mért erő, mint az alsó bélyegzőn. **RF** mutatja, hogy mikor hagyta el a matrica üreget a felső bélyegző, **EF** pedig azt, hogy alsó bélyegző mikor lökte ki a tablettát.

Az erő-idő görbék kvalitataiv tanulmányozása lehetőséget ad a matricaüregben lejátszódó folyamatok jobb megértésében, illetve a görbe alakjából megmondható, hogy kell-e a préselés során nagyobb mértékű súrlódással számolni.

Plasztikus préselési tulajdonságot mutató anyagoknál megfigyelhető, hogy az erőgörbék előbb érik el a maximális értéküket, mint a felső bélyegző a maximális elmozdulását (2. ábra). Ennek oka, hogy ezeknél az anyagoknál a kötőerők relaxációs folyamatai előbb indulnak meg, mint az elasztikus tulajdonságot mutató anyagoknál.



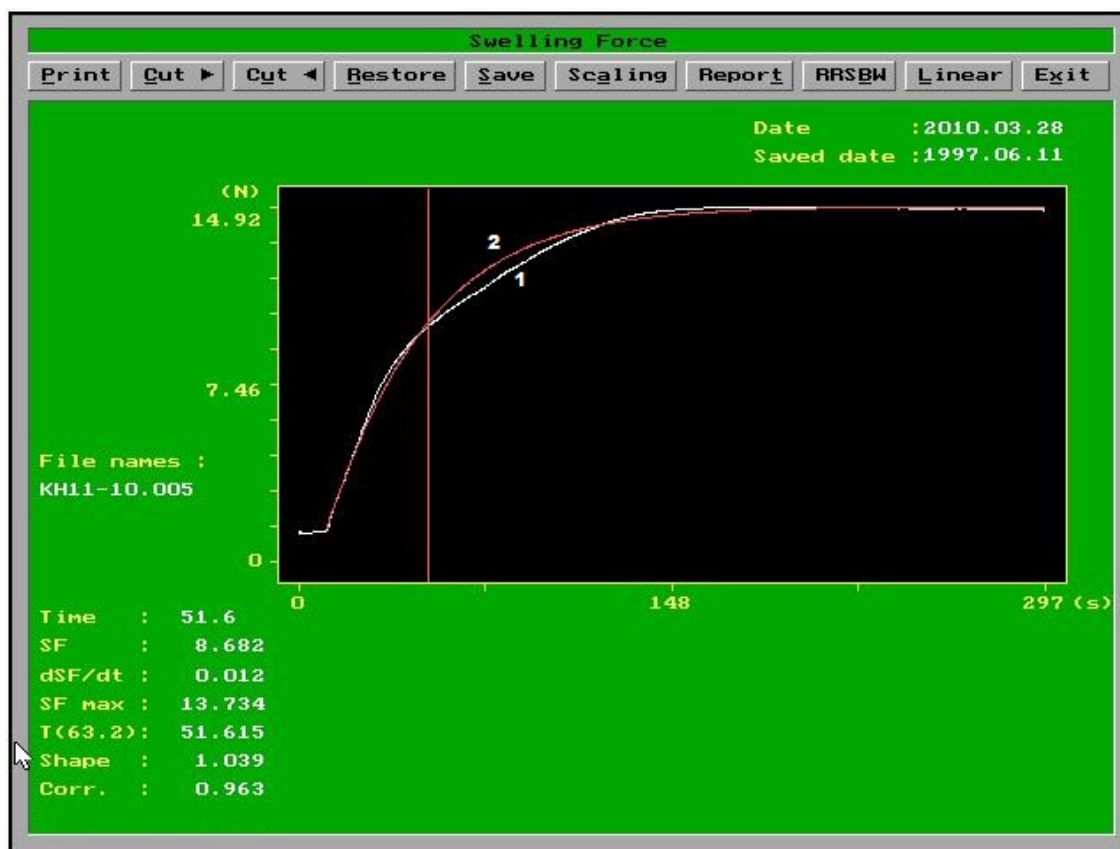
3. ábra: Erő-elmozdulás diagram (anyag: AVICEL PH-101). Itt E_1 , E_2 , E_3 , a préselés energiaviszonyait adja meg, míg FW a súrlódási munka. .

3.2.2. Duzzadási erőmérő

A duzzadási erőmérő számára fejlesztett szoftver alkalmas a duzzadási erőgörbék felvételére és értékelésére. Dezintegránst tartalmazó tabletták esetén a tapasztalat szerint a duzzadási erőgörbék időbeli változásai (anyagtól függően) általában az RRSBW (Rosin-Rammler-Sperling-Bennett-Weibull) disztribúcióval illeszthetők.

$$F(t) = F_{\infty} \left(1 - e^{-\frac{(t-T)^{\beta}}{a}} \right)$$

ahol, F_{∞} a maximális duzzadási erő, $F(t)$ a duzzadási erő a t időpontban, T késleltetési idő, a skála paraméter, β az alakparaméter, mely a duzzadás sebességét írja le. Az (1) egyenletből linearizálás utáni paraméter illesztéssel határozható meg a karakterisztikus duzzadási idő és a β alakparaméter (4. ábra).



4. ábra: .Duzzadási profil (1). RRSBW illesztés (2)

Duzzadó mátrix rendszereknél azonban az RRSBW nem alkalmazható. A tapasztalatok szerint ezek lassan duzzadó rendszerek, duzzadási kinetikájuk leginkább a hatvány szabállyal illeszthető

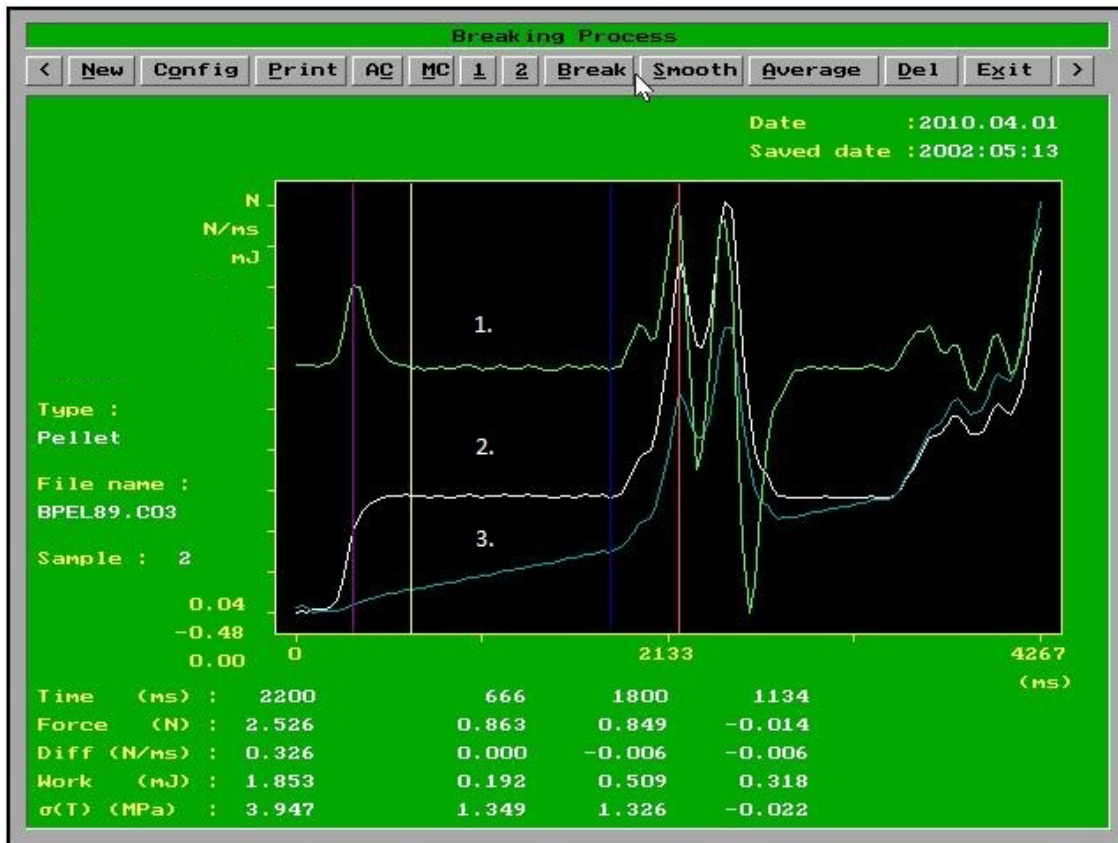
$$\frac{F(t)}{F_{\infty}} = kt^n$$

ahol, F_{∞} a maximális duzzadási erő, $F(t)$ a duzzadási erő a t időpontban, n az alak paraméter, k a duzzadás sebessége.

3.2.3. Törési szilárdságvizsgáló

A mechanikai szilárdság vizsgálatához a törő készülékhez hozzáillesztettük a mérődobozunkat, mely által a mérőrendszer alkalmassá vált a különböző szilárd gyógyszerformák (granulátumok, pelleték, tabletták, filmek) deformációs folyamatainak

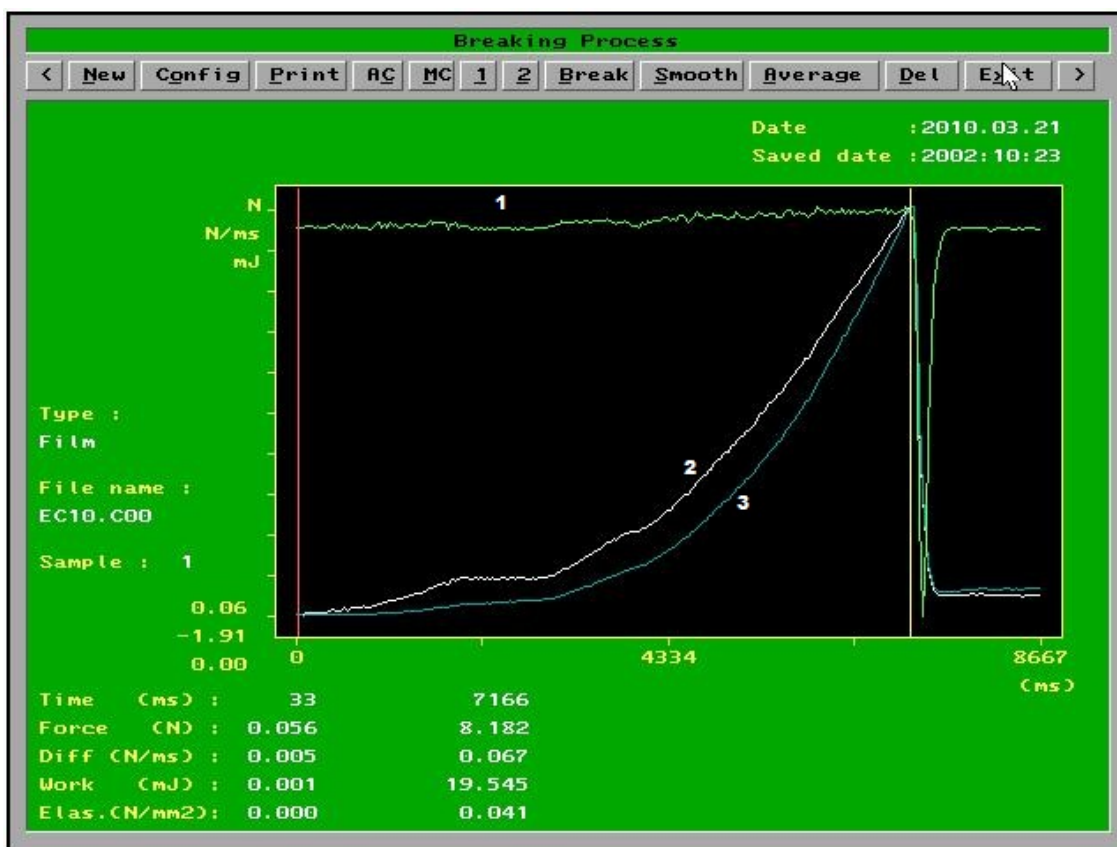
vizsgálatára. A szakirodalom ezen vizsgálatok során csak a törési erőre, illetve a szakító szilárdság megadására korlátozódik. A mérőrendszerhez fejlesztett szoftver képes rögzíteni és kiértékelni a deformációs folyamat időbeli lefutását (5-6.ábra).



5. ábra: Pellet deformációs folyamata. differenciál görbe (1), deformációs görbe (2), integrál görbe (3)

Az 5. ábrán leolvasható a pellet deformációjának egyes szakaszai. Először egy rövid elasztikus deformáció történik, majd ezt egy plasztikus deformáció követi. A második mérővonaltól kezdve viszkoelasztikus deformáció van. Egy határt elérve törési csúcsokat figyelhetünk meg. A deformációs folyamat végén levő törési csúcs a pellet végleges törését mutatja.

A 6. ábra egy a tablettákat alkotó részecskék bevonásához használt polimer film deformációs profilját mutatja. Látható, hogy a pelletekkel ellentétben itt egy jól definiált törési pont van.



6. ábra: Polimer film deformációs profilja differenciál görbe (1), deformációs görbe (2), integrál görbe (3)

4-Eredmények

A kifejlesztett számítógépes mérő és kiértékelő rendszereket szerző társaimmal együtt sikeresen alkalmaztuk különböző gyógyszer technológiai problémák megoldásában:

1. Döntően elasztikus sajátságú rágógumi alapú tabletták különböző préserővel történő előállítás, valamint ezen tabletták deformációs tulajdonságainak vizsgálata során megállapítottuk, hogy a tabletták elasztikus visszarugózási energiájának nagysága (E_3) ez esetben egyenesen arányos az alkalmazott préserő nagyságával. A deformációs vizsgálatok pedig azt mutatták, hogy a préserő növelése nem eredményez szignifikáns változást a deformálhatóságban.
2. Polimer filmbevonatú kristályok tablettázhatósági vizsgálata során megállapítottuk, hogy a filmbevonat csökkenti a plaszticitást, azonban a tablettázhatóság más paramétereit (súrlódás, térkitöltés, folyási képesség) javítja.

3. Dezintegránsok, valamint duzzadó mátrixok duzzadási kinetikájának tanulmányozás során azt találtuk, hogy a dezintegránsokat tartalmazó konvencionális tabletták duzzadását legjobban az RRSBW disztribúcióval közelíthetjük, míg a duzzadó mátrix rendszereknél a kinetika a hatvány szabállyal illeszthető.
4. Pelletek deformációs vizsgálatainál megadtuk a deformáció időbeli változását, valamint rámutattunk arra, hogy ez a folyamat lényegesen különbözik a polimer filmek, illetve a tabletták deformációs folyamatától.

A fent említett mérő és kiértékelő rendszereket a Gyógyszertechnológiai Intézetben folyamatosan használják a graduális és postgraduális képzésben éppúgy, mint a tudományos kutatómunkában. Ezen rendszerek használatának jelentősége abban rejlik, hogy lehetőséget ad a preformulációs vizsgálatok ilyen irányú kiterjesztésével az anyagokban lejátszódó történések jobb megismeréséhez

A gyártás során ezek a mérő módszerek a folyamatelemzési technológia (PAT = Process Analytical Technology) részét képezhetik. A PAT tulajdonképpen a gyártás tervezésének, elemzésének és szabályozásának rendszere, melynek célja a végtermék megfelelő minőségének biztosítása.

5. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Kelemen, A.**, Szöllösi, A., Zsótér, A., Pintye-Hódi, K., Török, C., és Erős, I. (2002): Measurement of the swelling force of some sodium strach glycolate products with new software. Hung. J. Ind. Chem. Vol. 30 pp. 73-76
IF: 0,084
2. Muskó, ZS., Bajdik, J., Pintye-Hódi, K., Szabó-Révész, P., **Kelemen, A.** and Erős, I. (2002).: Preparation of pellets containing theophylline. Pharm. Ind. 64. Nr.11. 1194-1198.
IF:0,279
3. Bajdik, J., Pintye-Hódi, K., Novák, Cs., **Kelemen, A.**, Regdon Jr, G. and Erős, I. (2002): Indirect methods for determination of the protective effects of coating films on the surface of crystals. J. Therm. Anal. Calorim., Vol 68 613-627.
IF:0,598
4. Kása Jr, P., Jójárt, I., **Kelemen .A.** and ,Pintye-Hódi, K. (2011): Formulation study of directly compressible chewable polymers containing ascorbic acid. Pharm. Dev. Tech. (DOI: 10.3109/10837450.2011.646426)
IF: 1,107

Az értekezéshez nem kapcsolódó közlemények

5. **Kelemen András**, Pintye-Hódi Klára, Erős István (2004): Mérés-adatgyűjtő és jelfeldolgozó szoftverek fejlesztése a szilárd gyógyszerformák preformulációs vizsgálataiban. Acta Pharm. Hung. 74. 177-186.
6. Szalay, A., **Kelemen, A.**, Kása Jr, P., Erős, I. and Pintye-Hódi, K. (2005): Effect of the particle size and shape parameters on the flow properties of sorbit. Eur. J. Pharm. Sci. 25; Suppl. 1. , S192 - S194.
7. Bajdik, J., Bölcskei, É., **Kelemen, A.** and Pintye-Hódi, K. (2007): Rapid method to study the sedimentation of a pigment suspension prepared for coating fluids. J. Pharm. Biomed. Anal. 44. 1159-1162.
IF:2,76

8. Bajdik, J., Baki, G., **Kelemen, A.** and Pintye-Hódi, K.: (2007): Formulation of longacting solid intravaginal matrix systems containing lactic acid. Eur. J. Pharm. Sci. 32, Issue 1, Suppl. 1, 35.
9. Bajdik, J., Baki, G., **Kelemen, A.** and Pintye-Hódi, K.: (2008): The effect of wetting of powder mixture on the preparation of hydrophilic matrix granules with high-shear granulator. Chem. Eng. Res. Des. 86 1-7.
IF:0,989
10. Baki, G., Bajdik, J., **Kelemen, A.** and Pintye-Hódi, K. (2009): Formulation of a solid intravaginal matrix system to prolong the pH-decreasing effect of lactic acid. J. Drug. Del. Sci. Tech. 19 (2) 133-137.
IF:0,508

Konferencia előadások

1. J. Bajdik, É. Bölskei, **A. Kelemen**, P. Szabó-Révész, K. Pintye-Hódi: Technological opportunities to improve the stability of a pigment suspension prepared for coating fluids. 5th World Meeting on Pharmaceutics Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Geneva, 27-30 March, 2006
PO 53 (March 30)
2. J. Bajdik, G. Baki, **A. Kelemen**, K. Pintye-Hódi: Formulation of longacting solid intravaginal matrix systems containing lactic acid. 2nd BBBB Conference on Pharmaceutical Sciences, Tallin-Tartu, Estonia, 2007.